VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

«ЭВОЛЮЦИЯ» РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

Дэниел Крисуэлл,
доктор философии, специалист по молекулярной биологии, профессор кафедры биологии в аспирантуре Института креационных исследований

С 50-х гг. XX века по наши дни ученые наблюдают рост случаев резистентности (устойчивости) бактерий к антибиотикам всех классов, применяемым в лечении различных респираторных заболеваний, дефектов кожи, а также заболеваний, передающихся половым путем. Является ли резистентность следствием появления у бактерий новых генов, эволюционировавших в среде с антибиотиками, или естественный отбор сохраняет для жизни в этой среде только те бактерии, которые обладают генами, обеспечивающими сопротивляемость антибиотикам? Мы попытаемся ответить на эти вопросы, рассмотрев различные факторы, вызывающие резистентность к антибиотикам, и покажем, что резистентность – сотворенный признак, изначально заложенный в гены бактерий и позволяющий им оказывать сопротивление микроорганизмам, которые вырабатывают собственные антибиотики.

Рост частоты встречаемости бактерий с резистентностью к антибиотику на протяжении всего времени его использования очевиден на примере пенициллина. Этот препарат, получаемый из грибка *Penicillium* – обычной хлебной плесени, – был открыт по чистой случайности в 1929 году английским микробиологом Александром Флемингом. К началу 40-х гг. пенициллин был уже доступен медикам, и во время Второй мировой войны с успехом применялся в лечении инфекций у солдат. С того времени пенициллин широко используется для лечения самых разных инфекционных заболеваний.

Первая резистентная к пенициллину бактерия *Streptococcus pneumoniae* была обнаружена в 1967 году в Австралии, а спустя семь лет уже американские ученые выявили пенициллин-резистентные бактерии *S. pneumoniae* у больного пневмококковым менингитом.[1] По оценкам ученых, в 1980 г. 3-5% *S. pneumoniae* обладали резистентностью к пенициллину, а к 1998 г. ею обладали уже 34% исследуемых *S. pneumoniae.*[1]

Резистентность бактерий к другим антибиотикам развивается так же, как резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину. Так, резистентность обычной кишечной флоры человека к тетрациклину выросла с 2% в 1950-х гг. до 80% в 1990-х.[2] Широко применявшийся в 1950-х антибиотик канамицин в наши дни утратил лечебный эффект из-за преобладания канамицин-резистентных бактерий. Рост случаев резистентности бактерий к различным препаратам однозначно говорит о повышении частоты появления у них генов, резистентных к антибиотикам.

После Второй мировой войны ученые выделили из грибов (плесени) и бактерий много новых антибиотиков, которые применяются при лечении самых разных инфекционных заболеваний человека и животных. Большинство используемых в медицине антибиотиков производится из одной группы бактерий – *Streptomyces.*[3] *Streptomyces* выделяют в почву антибиотики, которые ведут нечто вроде «биохимической войны», уничтожая другие микроорганизмы в окружающей среде. Эти антибиотики – маленькие молекулы, кото-

рые атакуют различные элементы клеточной структуры бактерий. Производимые бактериями *Streptomyces* хинолоновые и кумариновые антибиотики (например, новобиоцин) нейтрализуют белок гиразу, участвующий в процессе нормального разделения двойной цепи ДНК при репликации ДНК или транскрипции информационной РНК.[4] Неправильное разделение ДНК в ходе этих процессов влечет за собой неспособность бактерий к нормальному делению или производству белков, необходимых для ее жизнедеятельности. Многие другие антибиотики *Streptomyces*, такие, как спектиномицин, тетрациклин и стрептомицин, избирают своей мишенью рибосомы – органеллы клетки, в которых происходит синтез белков. Спектиномицин и тетрациклин препятствуют производству белка клеткой, а стрептомицин вызывает включение чужеродных аминокислот в синтезируемый белок.[5,6] Без этих белков, необходимых для нормальной жизнедеятельности, клетка погибает.

Рибосомы человека не взаимодействуют с этими антибиотиками, поскольку отличаются от рибосом бактерий. Поэтому антибиотики *Streptomyces* идеально подходят для лечения множества заболеваний.

Другие антибиотики (например, пенициллин) препятствуют формированию клеточной стенки бактерии, в результате чего она теряет прочность и разрывается.[7] Пенициллин – эффективный препарат для лечения заболеваний человека, поскольку он взаимодействует с элементом клеточной структуры бактерий, который отсутствует в клетках человека (клеточная стенка). Организмы, вырабатывающие антибиотики, имеют преимущество перед нерезистентными бактериями в борьбе за существование. Как и высшие организмы – растения и животные, – которым приходится бороться за жизненное пространство, пищу и воду, микробы используют антибиотики в борьбе за эти ресурсы с другими микроорганизмами.

Однако не все бактерии беззащитны перед организмами, производящими антибиотики. У многих из них имеются гены, кодирующие белки, которые нейтрализуют действие антибиотиков или предотвращают воздействие на структуру клетки. Один из способов защиты от попадания антибиотиков внутрь клетки – особые насосы, расположенные в клеточной мембране бактерий.[6] Эти насосы удаляют агрессивный антибиотик из клетки до того, как он успевает причинить вред ее органеллам. И хотя клеточные насосы многих микробов способны выводить из клетки лишь некоторые вещества, они встречаются у многих бактерий.

Кроме того, бактерии обороняются от антибиотиков с помощью белков защиты рибосом (БЗР). Эти белки связываются с рибосомами, тем самым изменяя их форму или структуру. Это не позволяет антибиотикам связываться с рибосомами и нарушать синтез белков.[6]

Важная особенность этого механизма резистентности заключается в том, что рибосомы с БЗР осуществляют синтез белков в обычном режиме. Некоторые бактерии вырабатывают ферменты, которые обезвреживают антибиотики, присоединяя в определенных местах к их формуле ацетилен ($COCH_3$) или фосфатные группы (PO_3).[8] Такое изменение формулы снижает способность антибиотиков связываться с рибосомами, делая их безвредными для клетки.[9]

Самое интересное, что у бактерий вида *Streptomyces* ученые обнаружили все три типа резистентности к антибиотикам – и гены (кодирующие клеточные насосы), и белки защиты рибосом, и ферменты, изменяющие формулу антибиотиков. По-видимому, бактерии *Streptomyces* используют все эти

механизмы резистентности для защиты от собственных антибиотиков.

Возможна ли передача генов от одних видов бактерий другим? Да. Причём горизонтальный перенос генов (процесс передачи генов одного вида другому) – это уникальная особенность бактерий, не свойственная клеткам растений и животных. Кольцевидная цепь ДНК, называемая R-плазмидой, может содержать несколько генов резистентности к антибиотикам. В процессе конъюгации эти гены вместе с R-плазмидой могут передаваться от резистентных к нерезистентным бактериям.[10] И, что интересно, последовательность ДНК генов резистентности к антибиотикам у целого ряда болезнетворных бактерий очень похожа на последовательность ДНК генов *Streptomyces*.[11] Насосы, с помощью которых *Streptomyces* выделяют антибиотики, чтобы устранить конкурента в среде обитания, – это, по всей вероятности, те же самые насосы, посредством которых сейчас разнообразные бактерии выводят из собственной клетки вредоносные антибиотики, производимые *Streptomyces*! Скорее всего, эти бактерии приобрели резистентность к антибиотикам в результате горизонтального переноса генов *Streptomyces*, кодирующих клеточные насосы. Белки защиты рибосом и ферменты, изменяющие формулу антибиотиков, также, по-видимому, были получены болезнетворными бактериями от *Streptomyces* или других микроорганизмов, вырабатывающих антибиотики.[6]

Таким образом, бактерии не становятся резистентными к антибиотикам в ходе эволюции: они приобретают гены резистентности путем горизонтального переноса генов в контакте с уже резистентными бактериями. Этот механизм обеспечивает бактериям необходимую генетическую изменчивость, которая помогает им приспособиться к изменениям в среде обитания и вести борьбу за существование с другими видами бактерий. (Отметим, что этот способ защиты имеет много общего с генетической изменчивостью лимфоцитов В, вырабатывающих антитела у млекопитающих). Приобретая гены резистентности к антибиотикам, бактерии сохраняют физические и метаболические признаки, отличающие их от других видов микроорганизмов. Наблюдаемый рост случаев появления резистентных бактерий вызван широким применением антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве, вследствие чего всё меньше микроорганизмов в наши дни не имеют генов резистентности к ним.

Бактерии также могут приобретать резистентность к антибиотикам вследствие мутаций, изменяющих те участки рибосом или белков, с которыми связываются антибиотики. Например, четыре антибиотика, упоминавшихся выше – тетрациклин, стрептомицин, канамицин и спектиномицин, – связываются с рибосомами в определенном месте и препятствуют синтезу белков. В результате таких мутаций антибиотик не может связываться с рибосомой (канамицин)[12], либо же рибосомы сохраняют способность к производству белков, невзирая на связанные с ними антибиотики (стрептомицин и спектиномицин).[5]

Создается впечатление, что эти мутации благоприятны для бактерий; однако они отнюдь не безвредны. Мутации рибосом, обеспечивая бактериям резистентность к антибиотикам, замедляют процесс синтеза белков, темпы роста бактерий и понижают шансы мутировавших микроорганизмов на выживание в среде, в которой отсутствуют определенные антибиотики.[13,14] Кроме того, мутации, которые дают бактериям резистентность к одним антибиотикам, могут делать их более восприимчивыми к другим.[15] Такие нежелательные последствия

мутаций согласуются с креационнной моделью. Мутации могут давать преимущество в той или иной окружающей среде, но в целом жизнеспособность популяций бактерий данного вида понижается вследствие ухудшения функции одного из элементов биологической структуры бактерий. Накопление мутаций не ведет к появлению нового вида бактерий; оно ведет к вымиранию мутировавшего вида.

Ссылки:

1. Doern, G.V. et al., 2001. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45(6)1721-1729.

2. Shoemaker, N.B. et al., 2001. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteriodes* spp. and among *Bacteriodes* of other genera in the human colon. *Applied and Environmental Microbiology* 67:561-568.

3. Tanaka, Y., and S. Omura, 1990. Metabolism and products of actinomycetes: an introduction. *Actinomycetologica* 4:13-14.

4. Contreras, A., and A. Maxwell, 1992. *gyrB* mutations which confer coumarin resistance also affect DNA supercoiling and ATP hydrolysis by *Escherichia coll* DNA gyrase. *Molecular Microbiology* 6(12): 1617-1624.

5. Carter, A.P. et al., 2000. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature* 407:340-348.

6. Chopra, I., and M. Roberts, 2001. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 65(2):232-260.

7. Garrett, R.H., and C.M. Grisham, 1999. Biochemistry 2nd ed., Saunders College Publ., New York.

8. Wright, G.D., 1999. Aminoglycoside-modifying enzymes. *Current Opinion in Microbiology* 2:499-503.

9. Llano-Sotelo, B. et al., 2002. Aminoglycosides modified by resistance enzymes display diminished binding to the bacterial ribosomal aminoacyl-tRNA site. *Chemistry and Biology* 9:455^463.

10. Campbell, N.A., and J.B. Reece, 2002. Biology 6th ed. Benjamin Cummings, Publ. San Francisco.

11. Benveniste, R., and J. Davies, 1973. Aminoglycoside antibiotic-inactivation enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 172:3628-3632.

12. Recht, M.I. et al., 1999. Basis for prokaryotic specificity of action of amino-glycoside antibiotics. *EMBO Journal* 18(11):3133-3138.

13. Zengel, J.M. et al., 1977. Role of ribosomal protein S12 in peptide chain elongation: analysis of pleiotropic, streptomycin-resistant mutants of *Escherichia coli. Journal of Bacteriology* 129:1320-1329.

14. Gregory, S.T. et al., 2001. Streptomycin-resistant and streptomycin-dependent mutants of the extreme thermophile *Thermus thermophilus. Journal of Molecular Biology* 309:333-338.

15. Recht, M.I., and J.D. Puglisi, 2001. Aminoglycoside resistance with homogeneous and heterogeneous populations of antibiotic-resistant ribosomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45(9):2414-2419.

Daniel Criswell. **The “Evolution” Of Antibiotic Resistance**

Institute for Creation Researches, Impact # 378.Перевод Д. Маркова под ред. А. Мусиной

Христианский научно-апологетический центр, 2005. Буклет № 121

95011 Симферополь - 11, “Момент Творения”

www.creation.crimea.com